技術レポート

バルーンを用いた前立腺エラストグラフィ技術の開発

Development of Balloon-inflation-based Elastography for Prostate Diagnosis

松村　剛　Takeshi Matsumura
脇　康治　Kouji Waki
村山　直之　Naoyuki Murayama
元木　満　Mitsuru Motoki
須田　昌弘　Masahiro Suda
大坂　卓司　Takashi Oosaka
三竹　毅　Tsuyoshi Mitake

株式会社日立メディコ　USシステム本部

エラストグラフィは乳腺の臨床検査においてその有用性が認められつつあり、現在は甲状腺、前立腺、腹部など他の部位への適用手法に多くの関心が集まっている。その中でも前立腺癌は、米国では現在、罹患者数第一位、死亡者数第二位、本邦においても2020年には罹患者数が肺癌に次いで第二位になるものと予測される疾患であり[1]、エラストグラフィに早期診断の活路を期待する動向がみられている。われわれが開発を進めてきた“Real-time Tissue Elastography※1”の前立腺への応用において、技術的に新たなステージへと移行した。前立腺適用におけるこれまでの課題とそれを克服するに至った開発について報告する。

Elastography is being recognized for its usefulness in clinical examination of the mammary gland, and therefore, a lot of interest is gathered now on the procedures applied to other areas such as thyroid, prostate, abdomen, etc. Among them, the prostate cancer, particularly, is ranked as No.1 in disease rate and No.2 in death rate in the United States, and also in Japan, the prostate cancer is the disease which is estimated to become No.2 in disease rate following the lung cancer in the year 2020[1], resulting in the trend of expecting the Estography to open up a way to the early diagnosis.

The application of “Real-time Tissue Elastgraphy※1” in the prostate diagnosis that we have been developing has now moved into a new stage technically. Following is the report on the the problems up till now in the application to the prostate as well as the process of the development by which these problems were overcome.

Key Words: Elastography, Tissue characterization, Cancer diagnosis, Prostate

1. はじめに

病変組織の硬さとその病理との関連性は古くから知られており、触診は現在でも診療での重要項目である。癌組織が正常組織よりも硬い組織であることは実測によって確認されており[2]、また、超音波を用いて生体組織の硬さを画像化して診断に応用しようという研究もなされていた[3]。

われわれは筑波大学[4]とエラストグラフィ技術に関する共同研究を2001年に開始し、プロトタイプシステムの構築とその臨床評価を経て[5]、2004年に“Real-time Tissue Elastography※1”（以下エラストグラフィ）の名称で世界に先駆けて商用化した[6][7]。

乳腺の領域では、弾性スコア[8]やStrain Ratio[9]による評価方法が診断に適用され、エラストグラフィの有用性は広く認められつつある。

エラストグラフィは甲状腺、前立腺、肝臓など、乳腺以外の部位にも試みられ、現在でもエラストグラフィの有効な適用対象、活用法が臨床面、工学面において盛んに研究されている。

前立腺は、直腸からのアプローチにより触診もされる表在

臓器であるため、当初からエラストグラフィの好適な対象臓器として考えられてきた。われわれは後掲6.の医療機関との共同研究に基づき、経直腸用プローブをフリーハンドで操作して前立腺を圧迫するエラストグラフィ手法の前立腺癌検出感度を評価してきた[10)~13)]。これらの研究により、前立腺癌に対するエラストグラフィの高感度な検出能力が示唆されたが、その一方で、高い再現性(客観性)をもって安定したエラストグラフィ画像を描出するには高度な圧迫手技が求められることも同時に確認された。

そこでわれわれは、前立腺エラストグラフィの客観性向上を目指した技術開発の方向を模索した[14)]。

2. フリーハンドで圧迫する手法の課題

用手的に経直腸プローブを操作して前立腺を圧迫する方法(以下、フリーハンド法)では、そのフィードバックとして得られるエラストグラフィ画像において、

(課題1)画像の時間方向の不連続性
(課題2)画像のフレーム内での不均一性

の2つの特徴が顕著に見られ、客観的な画像評価を困難なものにしていた。これらの課題はそれぞれ、

(課題1′)同一断面を保持して圧迫することが困難
(課題2′)視野範囲内で均一に圧迫できる範囲が狭い

という点に帰着するものととらえられた。リニア型プローブを用いた乳腺エラストグラフィと対比すると、経直腸プローブによるフリーハンド法の前立腺エラストグラフィは、検査時の条件として、

(a)プローブのヘッドが手元から遠いため、小さな手ぶれでもヘッド部では大きな角度のぶれになる
(b)プローブのヘッドがプローブの軸に対して斜め前方を向いており(EUP-CC531)、正しい圧迫方向を把握しにくい
(c)プローブの軸が直腸によって拘束され、圧迫操作を妨げられる
(d)プローブのヘッドが小径のコンベックス型(10R)である

などの点が異なり、上記(a)~(c)は(課題1)を助長し、上記(d)は(課題2)の根本的な原因として考えられた。

そこでわれわれは、圧迫可能な範囲と圧迫操作の再現性を向上するエラストグラフィ用バルーンの開発を検討し、プローブヘッドに装着されたバルーン内部へ液体を出し入れすることによりバルーン膜を放射状に膨張・収縮させて圧迫する手法(以下、バルーン法)を試作した。

3. バルーンで圧迫する手法の構築と評価

3.1 バルーンユニットの構成

バルーンと手動圧迫器により構成されるバルーンユニットの外観を図1、図2に示す。バイプレーン型経直腸プローブ(EUP-CC531)の横断面ヘッド部にバルーンを装着し、シリンジによりバルーンに生理食塩水(以下、水)が出し入れされる。シリンジは専用の手動圧迫器に装着され、シリンジのプランジャの押し引き操作を容易に行うことができるようになっている。

図1：EUP-CC531用バルーン

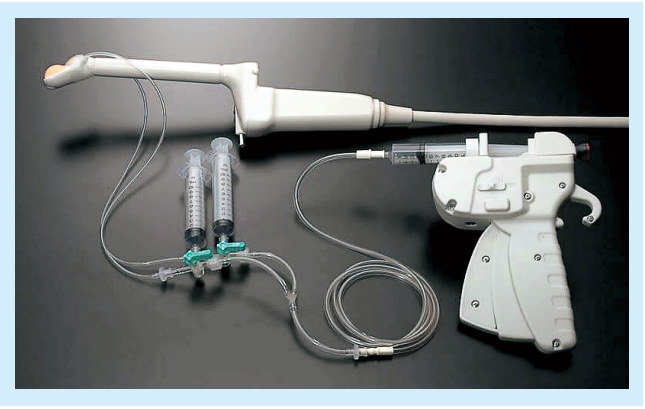


図2：バルーンユニットの外観

3.2 バルーン法の評価

(1)(課題1)画像の時間方向の不連続性

フリーハンド法およびバルーン法で前立腺の同一断面のエラストグラフィの動画を取得し、画像の連続性の評価を試みた。

ある走査線について圧迫前後のエコー信号を複素解析信号として $x(t)$、$y(t)$ とすると、これらは次式のように表される。

$$x(t) = u(t)e^{j(\omega_0 t-\theta)} \qquad (1)$$

$$y(t) = u(t+\tau(t))e^{j(\omega_0(t+\tau(t))-\theta)} \qquad (2)$$

ただし、$u(t)$ は包絡線、ω_0 は超音波角周波数、$\tau(t)$ は圧迫による時間推移、θ は初期位相を意味する。

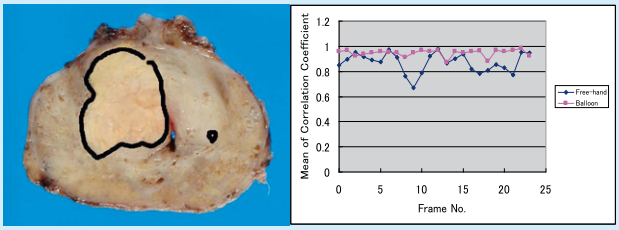
圧迫前後の2フレーム間における各計測点(ピクセル位置)の変位演算では、圧迫前後のエコー信号の座標空間に相関窓を設け、圧迫後の相関窓を探索範囲内で移動してそれぞれの相対位置n(nは整数)について式(3)の相関係数 $C(t;n)$ を演算し、この相関係数が最大となったときの相関窓の相対位置nを正しい変位として採択する(最終的に算出される変位には、位相分の補正処理が加えられる[4)])。

$$C(t;n)=\frac{|R_{xy}(t;n)|}{\sqrt{R_{xx}(t;0)\cdot R_{yy}(t;n)}} \qquad (3)$$

ここで、$R_{xy}(t;n)$は、$y(t)$を参照信号の周期Tの半整数倍だけシフトした波形$y(t-nT/2)$と$x(t)$との相互相関関数$R_{xx}(t;0)$、$R_{yy}(t;n)$、は、それぞれ$x(t)$、$y(t-nT/2)$の自己相関関数である。

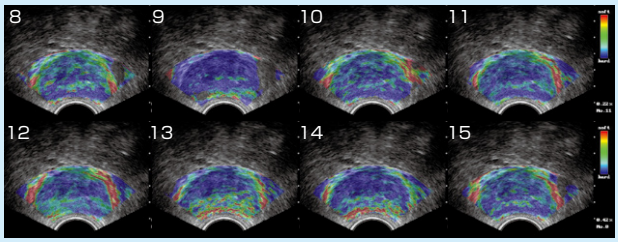
各ピクセルのそれぞれにつき上記の変位演算が行われ、1フレームのエラストグラフィ画像が構築される。各ピクセルの変位演算における相関係数(その最大値)は、算出された変位の信憑性を反映する。そこで、1フレームを構成するすべてのピクセルの相関係数の平均値を評価した。圧迫前後の2フレーム間において、圧迫後の変位を正しく追跡できた場合、この相関係数の平均値は1に近い値として算出され、断面のズレ(out of plane)が顕著であるほど、0に近い小さい値となる。評価対象とした前立腺の計測断面(病理画像)を図3(a)に示す。画像内にマークした箇所は前立腺癌の領域である。各フレームの相関係数平均値の結果を図3(b)に示す。また、図3(b)のデータに相当するエラストグラフィの動画から連続する8フレーム(フレームNo.8～15)の静止画を抽出し、図4に示す。ここで、パーシスタンスの設定はオフである。

図3(b)から、バルーン法はフリーハンド法よりも高い相関係数を安定して維持していることが分かる。つまり、バルーン法では圧迫断面のズレ(out of plane)を起こすことなく同一の前立腺断面を継続して圧迫することが可能であることを示している。実際の画像においても、図4で観察される通り、バルーン法により得られた画像はフリーハンド法による場合よりもフレーム間の画像の連続性が高く、また、前立腺癌の局在も明瞭にとらえられている。

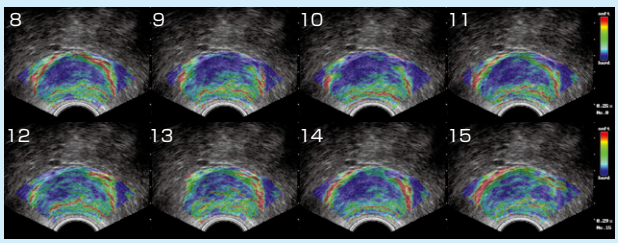


(a)評価対象の前立腺断面　(b)　相関係数平均値のグラフ
青：フリーハンド法
赤：バルーン法

図3：評価対象の前立腺断面と相関係数平均値のグラフ



(a)フリーハンド法



(b)バルーン法

図4：前立腺のエラストグラフィ画像

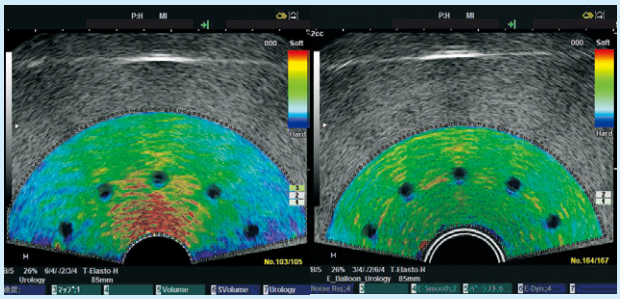
(2)(課題2)画像のフレーム内での不均一性

バルーン法によって生成される応力分布を評価するため、前立腺エラストグラフィ評価用のファントムを試作した。ファントムの外形は、幅120mm×奥行120mm×高さ90mmの直方体であり、プローブが接触する面を10Rの凹型に成形し、その接触面から深さ25mmの箇所に周囲より硬いφ5mmの円柱形内包物を設けている。上記ファントムをフリーハンド法およびバルーン法で圧迫して得られたエラストグラフィ画像を図5に示した。

フリーハンド法では、圧迫の中心方向から離れた両端の領域が青く描出され、生成される応力分布が不均一であることが確認される。一方、バルーン法では広角的な圧迫が可能となり、全視野角方向に均一な応力が付与され、硬さの違いを高精度に反映したエラストグラフィ画像を構築できるようになった。

なお、内包物を含まない均一な硬さのファントムを用いた追加の実験により、バルーン法では、均一に圧迫が可能な角度範囲がフリーハンド法の2倍以上であることを確認している[14]。

以上の結果により、フリーハンド法による前立腺エラストグラフィの時間方向の不連続性とフレーム内での不均一性の両課題はバルーン法により克服され、再現性(客観性)の高い映像化が可能となった。われわれは、バルーンユニットを用いた前立腺エラストグラフィ技術を新規のアプリケーションとして構築し、超音波診断装置に実装した。



(a)フリーハンド法　(b)バルーン法

図5：ファントムのエラストグラフィ画像

4. バルーン法を効果的に使用するために

前立腺エラストグラフィ用バルーンは、経直腸プローブであるEUP-CC531およびEUP-V53Wに対応し、超音波診断装置HI VISION 900、HI VISION Preirus※2、EUB-7500で使用可能である。以下、バルーンを用いる際の注意点を示す。

(1) バルーン専用のアプリケーションを使用すること

図6に示すように、EUP-CC531およびEUP-V53Wの前立腺用アプリケーションには、従来のフリーハンド用とバルーン用の2種類のアプリケーションが準備されている。バルーン使用時は、カラーマッピングなどの画質設定がバルーン用に最適化されたアプリケーション“E_Balloon_Urology”を選択する必要がある。

(2) 専用のバルーンを正しい装着方法で使用すること

EUP-CC531とEUP-V53Wのプローブヘッドは、いずれも10Rコンベックスの形状であるが、プローブの軸に対するヘッドの方向が異なるため、専用のバルーンを用いる必要がある。EUP-V53W用バルーンの外観を図7に示す。

EUP-V53Wはエンドファイヤー型であるので、プローブの軸の方向を中心とした視野範囲が均一に圧迫されるようにバルーンが設計されている。十分な性能を発揮するために、取扱説明書に従って正しい方法で装着する必要がある。

(3) 使用前にバルーン内部の気泡を完全に除去すること

バルーン内部の気泡を残したままエラストグラフィを行った場合の画像例を図8に示す。

図8の矢印の箇所に気泡が残留しており、これが超音波の伝搬を妨げ、変位演算の精度に悪影響を与える。結果として対応する領域のエラストグラフィ画像はノイズとして判定され、除去されている。エラストグラフィを施行する前に、バルーン内部の気泡が除去されているか点検する必要がある。

(4) バルーンに必要以上の水量を注入しないこと

バルーン内部に過剰量の水を注入してエラストグラフィを行った場合の画像例を図9に示す。

図9において矢印で示す箇所にバルーンの膜の多重反射によるアーチファクトが観察される。このようなアーチファクトが重畳されることにより、変位演算の精度に悪影響を与える。結果として対応する領域のエラストグラフィ画像はノイズとして判定され、除去されている。このアーチファクトはバルーン内部に注入される水量が多いほど前立腺の内部に入り込んで、ノイズとして顕著に現れる。

バルーンはプローブに装着された状態で十分な張力が付与されており、微量な水の注入でも十分な力で対象を圧迫することができる。また、手動圧迫器には図10に示す注入水量設定ツマミが設けられており、これにより1回の圧迫(1ストローク)で注入される水量を制限できるようになっている。

この水量制限は0.5ccから2.0ccまでの4段階で設定可能であるが、EUP-CC531用およびEUP-V53W用バルーンでは最

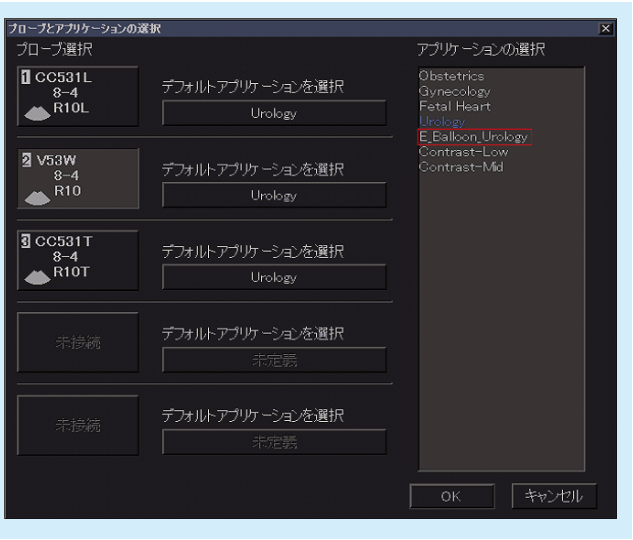
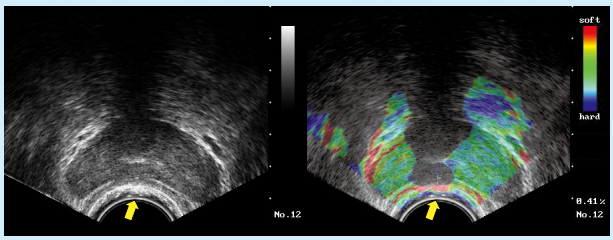


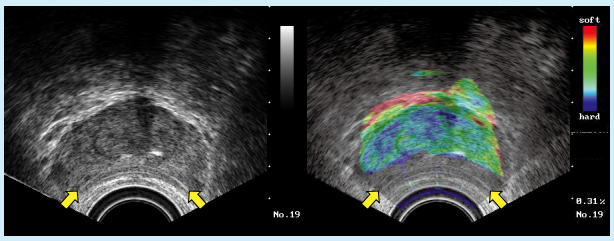
図6：バルーン用アプリケーションの選択

図7：EUP-V53W用バルーン



(a)B-mode画像　(b)エラストグラフィ画像

図8：気泡のエラストグラフィ画像への影響



(a)B-mode画像　(b)エラストグラフィ画像

図9：バルーン膜の多重反射のエラストグラフィ画像への影響

図10：手動圧迫器の注入水量設定ツマミ

小量の0.5ccを標準としており、この設定ではバルーン膜の多重反射による上記のアーチファクトを抑制することができる。

一方、シリンジを手動圧迫器に装着する際、バルーン内部に0.5ccの水が初期水量として自動注入されるようになっている。この初期水量によりバルーンの膜同士が接触することを防ぎ、画像の安定性を向上させることができる。

また、臨床現場での経験から、バルーン法による前立腺エラストグラフィを最も安定して映像化することができる手動圧迫器の操作条件は、次の通りである。

1回の圧迫(1ストローク)での注入量：0.2 ～ 0.4cc
注入の繰り返し周期：3 ～ 4Hz

5. まとめ

これまでにわれわれはフリーハンド法に基づくプロトコルに従い、前立腺エラストグラフィの臨床的有用性の評価を進めてきた。しかし、得られる画像の手技への依存性が高く、診断情報として有効に活用するには十分な経験を要することが認められた。

そこで、われわれはこの課題克服を目標として、バルーンを用いた圧迫手法を検討し、バルーンユニットおよび専用アプリケーションを構築した。このバルーン法ではバルーン膜の膨張時の力のみを用いて圧迫を行うため、プローブを用いた用手的な圧迫操作は不要である。これにより、フリーハンド法において顕著に認められた圧迫断面のズレによる画質変動など、客観評価を損なう事象は大幅に抑制され、高度な手技を要することなく高画質で安定した再現性の高い画像が提供されるようになった。

バルーン法を実現できたことにより、前立腺エラストグラフィの能力を明確に評価することが可能となり、最も効果的な活用の方向を確立すべく、臨床適用を加速していく計画である。

6. 謝辞

本機能の試作から実機搭載までの開発における臨床的有用性の評価は、日立総合病院泌尿器科の堤雅一先生、石川悟先生、筑波学園病院泌尿器科の宮川友明先生、水戸済生会総合病院泌尿器科の宮永直人先生、筑波大学付属病院泌尿器科の赤座英之先生との共同研究に基づいたものであり、ここに感謝いたします。

※1 Real-time Tissue Elastography、※2 HI VISION PreirusおよびPreirusは株式会社日立メディコの登録商標です。

参考文献

1) 村井勝, ほか : 最新泌尿器科診療指針 : 永井書店, 2008.
2) Krouskop TA, et al. : Elastic Moduli of Breast and Prostate Tissue Under Compression. Ultrasonic Imaging, 20 : 260-274, 1998.
3) Ophir J, et al. : Elastography : a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. Ultrasonic Imaging, 13 : 111-134, 1991.
4) Shiina T, et al. : Strain Imaging Using Combined RF and Envelope Autocorrelation Processing. Proc. of 1996 IEEE Ultrasonics Symp, 4 : 1331-1336, 1996.
5) Matsumura T, et al. : Development of Freehand Ultrasound Elasticity Imaging System and in vivo Results. First International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elasticity, 1 : 80, 2002.
6) Matsumura T, et al. : Development of Real-time Tissue Elastography. MEDIX 41, 30-35, 2004.
7) Matsumura T, et al. : Diagnostic results for breast disease by real-time elasticity imaging system. Proceedings of 2004 IEEE Ultrasonics Symposium: 1484-1487, 2004.
8) Itoh A, et al. : Clinical application of US elastography for diagnosis. Radiology, 239 (2), 341-350, 2006.
9) Ueno E, et al. : New quantitative method in breast elastogra;y : Fat Lesion Ratio(FLR). Abstracts of RSNA 2007; LL-BR2123-H04, 2007.
10) Pallwein L, et al. : Real-time elastography for detecting prostate cancer : preliminary experience. BJU Int, 100 :42-46, 2007.
11) Miyanaga N, et al. Tissue elasticity imaging for diagnosis of prostate cancer : a prelminary report. Int J Urol, 13 : 1514-1518, 2006.
12) Tsutsumi M, et al. : The impact of real-time tissue clasticity imaging(elastography)on the detection of prostate cancer : clinicopathological analysis. International journal of clinical oncology, 12 : 250-255, 2007.
13) Miyagawa T, et al. : Real-time Elastography for the Diagnosis of Prostate Cancer : Evaluation of Elastographic Moving Images. Jpn J Clin Oncol, 39(6) 394-398, 2009.
14) Matsumura T, et al. : Diagnostic results of elasticity imaging for prostate cancer detection based on clinicopathological analysis. Proceedings of 2006 IEEE Ultrasonics Symposium, pp. 1238-1241, 2006.